

LAKTOFERRİNİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Gülcan AVCI

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Afyon

ÖZET

Laktoferrin, transferrin gen ailesinin demir bağlayan tek zincirli bir glikoproteindir. Demir taşınması yanında antiinflamatuvar, antifungal ve çoğu bakterilere karşı antibakteriyel özelliği nedeniyle hem sağlık alanında hem de endüstri alanında kullanılmaktadır. Bu çalışmada laktoferrinin biyolojik özellikleri ve bunların hastalıklarla olan ilişkisi ortaya konmuştur. Bu proteinin insan ve veteriner hekimliğinde oksidatif stres, kanser, mastitis ve pankreatitis gibi olgularda erken tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca nötropeniye sebep olan nedenlerin ayırıcı tanısında kemik iliği aktivitesinin duyarlı bir indikatörü olarak kabul edilmektedir. Sonuç olarak, bu glikoprotein düzey değişimlerinin hastalıkların klinik takibinde değerlendirilebileceği ve konu ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Laktoferrin, Demir Bağlayan Glikoprotein, Kesilmiş Süt Proteinleri.

THE BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LACTOFERRIN AND ITS RELATION WITH DISEASE

ABSTRACT

Lactoferrin is a single chain iron binding glycoprotein of the transferrin gen family. In addition iron carrying, because of its antibacterial, antifungal and antiinflamatuvar properties, it is used both health and industrial fields. Biological properties of lactoferrin and relationships between the glycoprotein and disease were aimed to reveal in this study.

This protein is used as early diagnostic tool in the diagnosis of pancreatitis, cancer, mastitis and oxidative stress. Moreover, it is a sensitive indicator of bone marrow activities in diagnosis of reasons of neutropenia. As a result, it is

concluded that the levels of this glycoprotein can be used in the clinical following of disease.

Keywords: Lactoferrin, Iron-Binding Glycoprotein, Whey Proteins

1. GİRİŞ

Laktoferrin ilk olarak 1950'lilerin sonlarında izole edilmiştir. Sütün yanısıra başlıca gözyaşı, safra ve tükürük gibi vücut sıvılarında bulunmaktadır. Plazmada süte oranla düşük seviyededir [1]. Antiviral, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antioksidan, demir taşınması, büyüme faktörü gibi fonksiyonlara sahiptir. Laktoferrin mastitis gibi meme enfeksiyonlarının ve yeni doğanlarda barsak bozukluklarının önlenmesinde anahtar rol oynamaktadır [2]. Bununla beraber çiftlik hayvanları üzerine yapılan çalışmalar yeterli değildir. Laktoferrinin biyolojik fonksiyonlarının anlaşılması hastalıklarla ilişkisini ortaya koymak açısından önemli olduğu gibi konu ile ilgili çalışmalara da yön verebilecektir.

2. BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

2.1. Demir Emilimine Etkisi

Doymuş laktoferrinin demir emilimi üzerine etkisi ile ilgili iki görüş bulunmaktadır.

1. Demir ile doymuş laktoferrinden demirin emilimi düşük iyonlaşma sabitesi nedeniyle kolay değildir.
2. Demir ile doymuş laktoferrinden demirin emilimi bağırsaktaki laktoferrin reseptörleri nedeniyle kolay olur.

Fransson ve ark. [3], süttten kesilmiş farelere bebek mamalarında kullanılan miktarlarda laktoferrin vermiş ve laktoferrine bağlı demirin emildiğini tespit etmiştir. Aynı şekilde süt emen domuzlarda da laktoferrinden demirin emildiği bulunmuştur. Bu sonuçlar göstermektedir ki laktoferrine bağlı olan demir, ferro demir kadar kolay emilmektedir. Demir sülfat bileşiğindeki gibi ferro demirin diğer demir bileşiklerine oranla daha kolay emildiği geniş ölçüde kabul edilmektedir. Bu görüşe dayanılarak anemik ratlarda yaygın olarak demir sülfat kullanılmaktadır.

Kawakami ve ark.[4], 50 µg demir ve 35mg laktoferrin/gün şeklinde doymuş laktoferrin verilen anemik ratlar ile demir sülfat verilen rat grupları

karşılaştırmıştır. Laktoferrin verilen rat grubunda eritrosit sayısı, hematokrit ve hemoglobin düzeyleri önemli ölçüde artmıştır. Bununla beraber Fairweather-Tait ve ark.[5] ise, doğal insan laktoferrini (%11 demir ile doymuş) ve sığır laktoferrini (%14 demir ile doymuş) verilen anemik ratlarda demir emiliminin etkilenmediğini bildirmiştir. Fairweather-Tait ve ark.[6], besinlerine laktoferrin ve demir III klorür katılan iki bebek grubunu incelemiştir. Laktoferrine bağlı demir ile demir III klorürdeki demirin emilimi arasında önemli bir fark bulunamamıştır. Laktoferrine bağlı demir ya da inorganik demir ratlarda da gösterildiği gibi, midenin asidik ortamında iyonlaşmaktadır ve ince bağırsaklar boyunca pH'ın artması nedeniyle laktoferrine tekrar bağlanamamaktadır. Serum transferrin ve ovotransferrinden demirin salınımı hafif asidik ortamda ve farklı sayıda proton transfer reaksiyonlarıyla meydana gelmektedir. Laktoferrinden demirin salınımı hafif asidik ortamda (pH 5.5) mümkün değildir. Serum transferrin ve ovotransferrin, ferri demirin endositozise aracılık eden reseptörler tarafından biyolojik sıvılardan sitozole geçişinden sorumlu olduğu halde laktoferrin diğerlerinden farklı olarak ferri demirin reseptörler tarafından taşınmasında gerekli değildir. Laktoferrin pH'ın 3.5'tan düşük olduğu ortamlarda demirini kaybetmeye başlar ki bu da biyolojik aktivitesi için gereklidir [7].

2.2. Bakteriyostatik ve Bakterisidal Etki

Süt ve kolostrum, hem spesifik hem de spesifik olmayan bakteriyostatik ve bakterisidal aktivite gösteren antimikrobiyal faktörler içerir. İnek süt ve kolostrumunda, laktoferrin ve laktopeksidaz spesifik olmayan antimikrobiyal yapıların en iyisi ve en baskınıdır. Laktoferrinin savunma sistemindeki gerekliliği iki temel biyokimyasal özelliğinden kaynaklanır. Bunlar; son derece güçlü demir bağlama kapasitesi ile diğer moleküller ve yüzeylere kuvvetlice bağlanmasıdır. Laktoferrinin antimikrobiyal etkisi, bakteriyostatik ve bakterisidal aktivitesinden dolayı doğrudan olabildiği gibi hastalıklar sonrası koruyucu immün cevaplar için bir seri reaksiyonu aktive etmesi nedeniyle de dolaylıdır [8].

Laktoferrin Gram(+), Gram(-) bakteriler ile aeroblar, anaeroblar ve mayalara karşı bakterisidal etkisi yanında bakteriyostatik etkiye de sahiptir [9]. Laktoferrinin bakteriyostatik ve bakterisidal aktivitesi iki temel mekanizma ile açıklanmaktadır.

1. Laktoferrin, bakteriler tarafından demirin kullanılmasını engeller.
2. Laktoferrin, Gram (-) bakterilerin dış membranlarından lipopolisakkarit salınmasına neden olur [10,11].

Demir, hemen hemen bütün patojen mikroorganizmaların büyümeleri için zorunlu bir element olduğundan laktoferrin tarafından ortamdan uzaklaştırıldığında bakterilerin büyümeleri baskılanmış olur. Laktoferrin normalde biyolojik sıvılara salındığında %6-8 oranında demir ile doymuş halde bulunur. Bu formu ortamdaki serbest demiri bağlamak için sideroforlar ile yarışarak bakterilerin büyümesini engeller [2,12,13]. Laktoferrinin bakterisidal etkisi direk olarak mikrobiyal membranlara bağlanmasıyla ilişkilidir [8].

Laktoferrinin bu dış membran geçirgenliğini değiştirmesine ilişkin üç görüş vardır.

- 1) Laktoferrin, dış zarın yapısındaki metallerle şelat yaparak kationların uzaklaşmasını ve lipopolisakkaritlerin salıverilmesini sağlar.
- 2) Laktoferrin ortamdaki demirin tükenmesi sonucu bakterilerde siderefor üretimini artırarak zar geçirgenliğini değiştirir.
- 3) Laktoferrin bakterinin dış zarı ile direk etkileşerek zarın fizyolojisini bozar [14,15].

Laktoferrin tarafından lipopolisakkarit salınmasıyla iç taraftaki fosfolipidler lipopolisakkaritlerle yer değiştirir ve normalde hidrofilik lipopolisakkarit olan yapısı bozulur [15,16]. Laktoferrin demir ile şelasyon oluşturarak antibakteriyel etkisini sürdürür. Kısmen sindirime uğrasa bile mikroorganizmalarla doğrudan etkileşebilir [8,11,17].

2.3. Bağışıklık Sistemi ve Yangıdaki Rolü

Plazma laktoferrinin en önemli deposu polimorf çekirdekli nötrofillerdir. İnfeksiyonlar, yangılar, tümör gelişimi ve aşırı demir yüklenmesi durumlarında nötrofillerden serbest bırakılır. Laktoferrin nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler ile bu hücrelerin salgıladıkları mikrobiyal ürünleri içeren hücrel savunma sisteminde görev almaktadır [8]. Laktoferrin nötrofillerin bakterisidal aktivitesine iki zit mekanizma ile yardım eder.

1. Apo formu demiri tutarak nötrofillerce fagosite edilmiş bakterinin büyümesini engeller.
2. Diğer taraftan demir bağlı laktoferrin demirini vererek serbest radikallerin oluşumunu katalizler. Böylece fagositik hücrelerin fagolizozomları içinde mikroorganizmanın öldürülmesini sağlar. Laktoferrinin bu özelliği fagolizozomların içinde olduğu gibi asidik koşullara bağlıdır. Çünkü laktoferrin fizyolojik pH'da serbest demiri tutarak

serbest radikal oluşumunu engeller. Nötrofil granül eksikliği olan hastalar bu nedenle tekrarlayan hastalıklara maruz kalırlar. Laktoferrin yüksek demir bağlama ve hedef moleküllerle etkileşim özelliği nedeniyle pekçok farklı yolla savunma sisteminin cevaplarını değiştirebilir [13] .

a. Komplement Aktivasyonunu Değiştirme

Komplement aktivasyon ürünlerinden olan faktör C3 nötrofiller tarafından bakterilerin fagositozunu artırmaktadır. İnsan laktoferrininin ise antikorlarla kaplı eritrositlerin parçalanmasını sağlayacak olan bu komplemanı baskıladığı görülmüştür. Serum komplementleri üzerine laktoferrinin bu etkisi tam olarak açıklanamamıştır [12,13] .

b. Hidroksi Radikal Oluşumunu Engelleme

Apolaktoferrin, serbest demiri bağlayarak H_2O_2 ve süperoksitten hidroksi radikal oluşumunu baskılar. Bu nedenle yangı bölgesinde laktoferrinin bulunması hücrelerin hasar görmesini sınırlarken özellikle hücre membran lipidlerinin peroksidasyonunu engeller [12,13].

c. Bağışıklık Hücrelerinin Göçünü Sağlama

Laktoferrin, kandan yangı bölgesine polimorf çekirdekli nötrofillerin hızla toplanmasını sağlar. Laktoferrin nötrofillere hızla bağlanır ve onların yüzey yükünü azaltarak nötrofillerin diğer hücre yüzeylerine saldırmasını teşvik eder [12,13].

d. Bağışıklık Hücrelerinin Farklılaşması ve Proliferasyonunu Düzenleme

Halolaktoferrin myelopoezisi inhibe eder. Laktoferrin, granülosit-monosit koloni oluşturma faktörü (GM-CSF)'nün salınmasını engeller. Bu etkisini faktörün oluşumunda gerekli olan monositik interlökin-1'in sentezini azaltarak gerçekleştirir. Laktoferrin bunu kısmen aktive lenfositlerde bulunan ve hücrelerin farklılaşmasını teşvik eden monosit lipopolisakkarit reseptörlerine bağlanarak yapar. Bu reseptörler, Laktoferrinin hücre zarındaki moleküllere bağlanmasının T lenfositleri aktive ettiği ve B hücrelerine de bağlandığı belirtilmektedir [12,13].

Laktoferrinin invitro doğal öldürme hücrelerinin sitotoksitesini artırdığı görülmüş ancak, mekanizması henüz açıklanamamıştır [12,13].

e. Trombosit Kümeleşmesinin Engelleme

Laktoferrinin invitro koşullarda antikoagülan etkisi belirtilirken invivo koşullardaki etkisi bilinmemektedir. Bununla beraber trombosit kümeleşmesini inhibe etmesi ise tartışmalıdır. Laktoferrinin heparini nötralize etme aktivitesi ileri sürülmüştür [12,13].

f. Sitokin Oluşumunu Baskılama

Laktoferrin yangısal alanda immun hücrelerin aktivasyonunu ve biraraya gelmelerini sağlayan sitokinlerin serbest bırakılmasını önleyerek antiinflamatuvar etki gösterir. Laktoferrin invitro koşullarda interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör-alfanın (TNF- α) monositlerden salınımını azaltır. Bundan başka farelere laktoferrin uygulanması interlökin-6 ve TNF- α 'nın cevaplarını azaltmıştır. Bu inhibitör etki farelerdeki septik şoka karşı laktoferrinin profilaktik özelliği olarak açıklanmıştır [10,12]. Laktoferrin çoğu hastalık durumlarında ve immun cevaplarda önemli yeri olan nitrik oksit (NO) ve TNF- α 'nın sentezini etkilemektedir. Laktoferrinin, TNF- α ve nitrik oksiti direk etkilemediği ancak insan ve sığır laktoferrininin doza bağlı olarak değişen oranlarda TNF- α 'yı baskıladığı ve nitrik oksiti etkilemediği görülmüştür. İnsan laktoferrininin sığırdakine oranla inhibe edici etkisi daha fazla bulunmuştur. Laktoferrinin, TNF- α 'nın transkripsiyonel aktivitesini etkileyen NF-kB faktörüne ya da TNF- α genine doğrudan müdahalesiyle inhibisyon olmaktadır [18].

2.4. Büyüme Faktörü Olarak Etki

Laktoferrin, süt ve kolostrumda ince bağırsak mukozasının proliferasyonunu uyaran bir büyüme faktörü olarak tanımlanmaktadır. Laktoferrinin büyümeyi uyarma çalışmalarında çok çeşitli hücreler kullanılmış, bununla beraber bir görüş birliğine varılamamıştır. Fare embriyosu gibi hücrelerde, neonatal rat karaciğer hücrelerinde, insan ve sığırdaki demir ile doymuş laktoferrinin büyümeyi uyardığı görülmüştür. Sığır meme epitel hücrelerindeki çalışmalarda laktoferrinin büyümeyi durdurduğu görülmüştür [10,13]. Son çalışmalarda laktoferrinin insulin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3 (IGFBP-3)'e bağlandığı ancak memede salgılanan diğer IGFBP-2,4,5 tiplerine bağlanmadığı bulunmuştur. IGFBP-3 ve laktoferrinin, proteinlerin çekirdekte lokalizasyonu için anahtar yapılar oldukları belirtilmektedir. Laktoferrin, IGFBP-3'e bağlanarak IGFBP-3'ün meme hücre çekirdeğine girişini sağlar. Sığır meme hücre kültürüne uygulanan demir ile doymuş laktoferrinin kontrolle karşılaştırıldığında hücre sayısını artırdığı,

insulin/epidermal büyüme faktörünün büyümei artırdığı ancak transferrini etkilemediği görülmüştür. Laktoferrinin bu etkisi laktoferrin/IGFBP-3/IGF arasındaki yarışmalı etkileşimle ilişkilendirilmektedir [19].

2.5. Antioksidan Etki

Laktoferrin, serbest radikal reaksiyonlarındaki demiri tutan bir antioksidandır. Laktoferrin aynı zamanda uygun koşullarda hem demir alıcısı hem de demir vericisi olarak görev alabilir. Normal fizyolojik pH'da laktoferrin demir'i bağlayarak, dokularda oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki denge olarak da bilinen oksidatif stresi azaltmış olur [20]. Laktoferrinin fizyolojik pH'da demiri bağlaması Fenton tip reaksiyon sonucu H₂O₂'nin hidroksi radikallere dönüşümünü azaltır [1]. Nötrofiller, monositler ve makrofajlar tarafından patojenlerin öldürülmesi oksidan reaksiyonlarca olmaktadır [19]. Demir bağlı laktoferrin fagositik hücrelerin fagolizozomları içinde mikropların öldürülmesini sağlayan serbest radikallerin oluşumunu katalizler. Çünkü düşük pH koşullarında laktoferrin demir vericisi olarak görev yapar. Böylece oksidan reaksiyonlar hızlanır ve serbest radikaller şekillenir [6,24]. Apolaktoferrin lipid peroksidasyonunu önlemektedir [20].

2.6. Antiviral Etki

Laktoferrin bir çok virüsü doğrudan ya da dolaylı olarak etkisiz kılmakta ve bu etkisini viral reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Böylece virüsün sağlıklı hücreleri infekte etmesi engellenir. İn vitro çalışmalarda laktoferrinin HIV-1 ve HIV-2 virüs reseptörlerine sıkıca bağlandığı ve bu bağlanma sonucunda virüs-hücre füzyonu ile virüsün hücre içine girişinin engellendiği ortaya konmuştur. Laktoferrin dolaylı olarak viral saldırıya karşı sistemik immün cevabı artırarak virüslerin ölümüne ya da inaktivasyonuna neden olur [20]. Laktoferrin herpes simpleks (HSV), rota virüs, hepatitis C (HCV) ve insan immün yetmezlik virüsünü (HIV) da içeren çoğu virüslerin replikasyonunu engelleyebilmektedir [2].

Brink [20], HIV enfekte grup ile kontrolleri karşılaştırdığında hastalığın ilerleyişine bağlı olarak plazma laktoferrin seviyesinin azaldığını göstermiştir. İnsan ve sığır sütü kolostrumundan elde edilen laktoferrin ile kimyasal olarak elde edilen laktoferrinin insan HIV ve insan sitomegalo virüs (HCMV) üzerine etkisi incelenmiştir. Bu in vivo çalışma sonucunda tüm laktoferrinlerin HCMV'nin replikasyonunu tamamen bloke ettiği ve sitopatik etkilere sebep olan HIV-1'i ise durdurduğu tespit edilmiştir. Ayrıca her iki virüs için laktoferrindeki (-) ve (+) yüklü zincirlerin önemli olduğu

görülmüştür [13]. Laktoferrin sağlıklı hücrelerin herpes simpleks tip-1 ile enfekte olmasını engeller. Bu etkisini ise fagositler, lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerle direk etkileşimler yoluyla ve viral proteinleri bloke ederek virusun sağlıklı hücrelere yapışmasını önleyerek gerçekleştirir [20].

2.7. Kanser Karşı Etkinlik

Laktoferrin toksik olmayan güçlü bir kanser tedavi ajanı olabilir. Çünkü, *in vivo* ve *in vitro* hayvan çalışmaları laktoferrinin güçlü bir antikanser ajan olduğunu göstermektedir. Rat ve farelerde toksik bir kimyasal olan azoksimetanın mide bağırsak yollarında meydana getirdiği tümörlere laktoferrin uygulandığında bağırsak poliplerinin gelişiminde önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür [20]. Brink [20], çalışmasında farelerde kimyasalların sebep olduğu tümör sayısının azalmasının yanısıra tümörlerin yaşaması için gerekli olan kan damarlarının oluşumunu da baskıladığını göstermiştir. Laktoferrin bu hayvanlardaki kanser hücrelerinin akciğer ve karaciğere metastazında da önemli bir inhibitör etki göstermektedir. Laktoferrin insan pankreatik kanser hücrelerinin büyümesini de baskılamaktadır. Çalışmalarda laktoferrinin düşük miktarlardaki çoğu kanser hücrelerine karşı doğal öldürücü hücre toksisitesini artırdığı bulunmuştur. Bu laktoferrinin kanser hücrelerinin etkisizleştirilmesinde immun hücreleri düzenleyici bir rol oynadığını göstermektedir [20].

2.8. Antifungal Etki

Laktoferrinin, *kolera*, *E.coli*, *shigella fleksneri*, *stafilokokus epidermis*, *psödomonas aeroginosa*, *candida albicansı* baskıladığı bulunmuştur [20]. Laktoferrin insan hücrelerine *aktinobasillus aktinomiçes temkomitans*, *prevotella intermedia* ve *prevotella nigressensin* yapışmasını engellemektedir [2].

2.9. Laktoferrinin Parçalanma Ürünü: Laktoferrisin

Sığır laktoferrisin (Lfcin-B), sığır laktoferrininin pepsin enzimi ile parçalanması sonucu meydana gelen bir peptittir ve laktoferrinin antimikrobiyal aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bakterisidal etkisi laktoferrinden 100 kat daha fazladır [8,11,17].

Yoo ve ark. [21], Lfcin-B'nin insan monositik tümör hücrelerinde apoptozisi uyardığını tespit etmiştir. Bu aktivitesini hücre içi reaktif oksijen türlerini artırarak ve endonükleazlara bağlı Ca^{+2}/Mg^{+2} 'nin aktivasyonu ile

sağlamaktadır. Ayrıca Lfcin-B peptidi *candida albicans* için hücre yüzeyiyle direk etkileşerek öldürücü etki gösterir [22].

3. BAZI HASTALIKLARDA SÜT VE SERUM LAKTOFERRİNİ

Süt içeriğini etkileyen klinik ve subklinik mastitiste süt kazein, laktoz ve yağ miktarı azalırken sütteki immunglobulinler, NaCl ve kesilmiş süt proteinleri artar [23,24]. Harmon ve ark.[25], koliform mastitisli 5. ve Gram(+) mastitisli (Streptokok-Stafilokok mastitisli) 6 inek ile sağlıklı gruba incelemiştir. Mastitisli grupta laktoferrin düzeyi sağlıklı gruba göre $P < 0,005$ önemlilik düzeyinde yüksek bulunmuştur. Laktoferrin miktarı enfeksiyonun ilk günü $0,66 \pm 0,11$ mg/ml iken 3. günde $1,89 \pm 0,68$ mg/ml'ye yükselmiştir. Enfeksiyonun durgunlaştığı 15. günde ise laktoferrin $0,51 \pm 0,10$ mg/ml'ye düşmüştür. Mastitisli iki grup arasındaki laktoferrin seviyeleri de incelenmiştir. Koliform mastitisli grupta enfeksiyonun 1. gününden 3. gününe kadar laktoferrin seviyesi Gram(+) mastitisli gruba göre 5 kat artış göstermiştir. Bu sonuç koliform bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonun şiddetinin Gram(+) bakterilerinkinden daha fazla olduğunu göstermektedir. Benzer çalışmada Kawai ve ark. [26]'da aynı sonuçları almıştır.

Birgens [27], akut lösemili hastalardaki kemoterapi uygulamaları, ilaçların oluşturduğu nötropeni ile kemik iliği naklinde oluşan myelopoezisin geçici olarak azaldığı durumlarda, plazma laktoferrin seviyesinin kemik iliği aktivitesinin duyarlı bir indikatörü olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Böylece plazma laktoferrinin periferal yıkımlamalarda ya da kemik iliği yetersizliğinde görülen nötropenin ayırımında yardımcı olabileceği gösterilmiştir[9].

Domuzlarda plazma laktoferrin miktarının endotoksemi ve septiseminin erken göstergesi olduğu düşünülmektedir [9]. Fine ve ark. [28], kronik diyareli hastalarda fekal nötrofillerin en önemli sebebinin kolondaki kronik yangısal hastalıklar olduğunu ve bu hastalıkların teşhisinde fekal nötrofillerin belirlenmesi için lateks aglutinasyon kiti kullanılarak yapılan fekal laktoferrin testinin %98 spesifik, %90 duyarlı, %82 pozitif ve %99 negatif sonuç verdiğini belirtmiştir. Tympner ve ark.[8], 14 kronik pankreatitli hastanın pankreas sıvısında bulunan yüksek laktoferrin seviyesinin kronik pankreatitisin dianozunda önemli bir parametre olduğunu belirtmiştir.

4. SONUÇ

Antiviral, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve demirin taşınmasında aldığı roller nedeniyle önemi giderek artan laktoferrinin çiftlik hayvanlarındaki süt ve serum düzeylerinin belirlenmesine ilişkin yapılan çalışmaların çoğu yurtdışı kaynaklıdır. Veteriner Hekimlikte süt laktoferrin düzeylerinde değişikliğe neden olan mastitis gibi klinik vakalarda süt ve serum laktoferrin düzeylerinin değerlendirilebilmesi için çiftlik hayvanlarında kontrol düzeylerinin oluşturulduğu çalışmaların yapılması önemli olabilir. Ayrıca laktoferrinin düzeylerindeki değişimler hastalıkların klinik takibinde değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Lindmark-Mansson H., Kesson B. Antioxidative Factors in Milk. *British Journal of Nutrition*, 84, Suppl. 1, 103-110, (2000).
2. Joannou C. Lactoferrin Structure. http://www.umds.ac.uk/mrg/acto_struct.html,(2001).
3. Fransson G. B., Keen C. L., Lönnnerdal B. J. *Pediatr.Gastroenterol Nutr.*, 2, 693, (1983). In: Kawakami H., Hiratsuka M., Dosako S. Effects of Iron-Saturated Lactoferrin on Iron Absorption. *Agric.Biol.Chem.* 52(4): 903-908, (1988).
4. Kawakami H., Hiratsuka M., Dosako S. Effects of Iron-Saturated Lactoferrin on Iron Absorption. *Agric. Biol. Chem.*, 52(4): 903-90, (1988).
5. Fairweather-Tait S. J., Balmer S. E., Scott P. H., Minski M. J. Lactoferrin and Iron Absorption In Newborn Infants. *Pediatric Research*, 22(6): 651-654, (1987).
6. Fairweather-Tait S. J., Wright A. J. A., Piper Z. *Proc.Nutr. Soc.*, 45, 40A, (1986). In: Kawakami H., Hiratsuka M., Dosako S. Effects of Iron-Saturated Lactoferrin on Iron Absorption. *Agric. Biol. Chem.* 52(4): 903-908, (1988).
7. Abdallah F. B., Chahine J. M. Transferrins: Iron Release From Lactoferrin. *J.Mol. Biol.* 303: 265-66, (2000).
8. Tympner F., Gutmann W. Lactoferrin Levels in Pure Pancreatic Secretion of Chronic Pancreatitis. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 17(12): 858-6, (1979).
9. Redman M., Chu Shih-Rong W., Chung-Nan W., Vetnon G. P. Isolation and Characterization of Porcine Milk Lactoferrin. *Am. J. Vet. Res.*, 54(7): 1154-1159, (1993).
10. Lönnnerdal B., Iyer S. Lactoferrin: Molecular Structure and Biological Function. *Annu. Rev. Nutr.*,15: 93-110, (1995).
11. Van Hooijdonk A. C. M., Kuussendraper K. D., Steijns J. M. In Vivo Antimicrobial and Antiviral Activity of Components in Bovine Milk and Colostrum Involved in Nonspecific Defence. *British Journal of Nutrition*, 84: Suppl 1, p:127-134, (2000).

12. Baveye S., Ellass E., Mazurier J., Spik G., Legrand D. Lactoferrin: a Multifunctional Glycoprotein Involved in the Modulation of the Inflammatory Process. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 37(3): 281-28, (1999).
13. Sanchez L., Calvo M., Brock J. M. Biological Role of Lactoferrin. *Archives of Disease in Childhood*, 67: 657-661, (1992).
14. Ellison III R. T., Giehl T. J. Killing of Gram-Negative Bacteria by Lactoferrin and Lysozyme. *J. Clin. Invest*, 88: 1080-91, (1991).
15. Ellison III R. T., Giehl T. J., LaForce F. M. Damage of the Outer Membrane of Enteric Gram-Negative Bacteria by Lactoferrin and Transferrin. *Infection and Immunity*, 56(11): 2774-8, (1988).
16. Ellison III R. T., Giehl T. J., LaForce F. M., Giehl T. J., Boose D. S., Dunn, B. E. Lactoferrin and Transferrin Damage of The Gram-Negative Outer Membrane is Modulated by Ca^{+2} and Mg^{+2} . *Journal of General Microbiology*, 136: 1437-46, (1990).
17. Kimura M., Nam M. S., Ohkouchi Y., Kamura K. S., Yu D. Y. Antimicrobial Peptide of Korean Native Goat Lactoferrin and Identification of the Part Essential for This Activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 268: 333-33, (2000).
18. Choe Y. H., Lee S. W. Effect of Lactoferrin on the Production of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Nitric Oxide. *Journal of Cellular Biochemistry*, 76: 30-36, (1999).
19. Baumrucker C. R. Mammary Mechanisms for Lactoferrin: Interactions with GFBP-3. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ*, 4 (1): 5-12, (2000).
20. Brink W. Lactoferrin: The Bioactive Peptide that Fights Disease. <http://www.brinkzone.com/lacto.html>, (2001).
21. Yoo Y. C., Watanabe R., Kolke Y., Mitobe M., Shimazaki K., Watanabe S., Azuma I. Apoptosis in Human Leukemic Cells Induced by Lactoferrin, a Bovine Milk Protein-Derived Peptide. Involvement of Reactive Oxygen Species. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 237: 624-628, (1997).
22. Takase M., Kawase K., Shimamura S., Tomita M. Killing of *Candida Albicans* by Lactoferrin B, a Potent Antimicrobial Peptide Derived from the N-terminal Region of Bovine Lactoferrin. *Medical Microbiology and Immunology*, 182(2): 97-105, (1993).
23. Haenlein G. F. W. Goat Management. Nutritional Value of Dairy Product of Ewe and Goat Milk. <http://www.goatworld.com>, (2002).
24. Vorland L. H., Ulvatne H., Anderson J., Haukland H. H., Rekdal O., Svendsen J. S., Coutteberg T. J. Lactoferrin of Bovine Origin is More Active than Lactoferrins of Human, Murine and Caprine Origin. *Scand. J. Infect. Dis.* 30: 513-517, (1998).
25. Harmon R. J., Schanbacher F. L., Ferguson L. C., Smith K. L. Concentration of Lactoferrin in Milk of Normal Lactating Cows and Changes Occuring During Mastitis. *Am. J. Vet. Res.* 36(7), 1001-1007, (1975).
26. Kawai K., Hagiwara S., Anri A., Nagahata H. Lactoferrin Concentration in Milk of Bovine Clinical Mastitis. *Veterinary Research Communications*, 23(7): 391-398, (1999).

27. Birgens H. S. Lactoferrin in Plazma Measured by an ELISA Technique: Evidence that Plazma Lactoferrin is an Indicator of Neutrophil Turnover and Bone Marrow Activity in Acute Leukamia. *Scand. J. Haematol*, 34: 326-331, (1985).
28. Fine K. D., Ogunji F., George J., Niehaus M. D., Guerrant R. L. Utility of a Rapid Fecal Latex Agglutination Test Detecting The Neutrophil Protein, Lactoferrin, for Diagnosing Inflammatory Causes of Chronic Diarrhea. *Am. J. Gastroenterol*, 9(8): 1300-5, (1998)